



TITLE:

連続する多置換炭素を持つβ-ラク  
タムの不斉記憶型合成(  
Abstract\_要旨)

AUTHOR(S):

楊, 晔

---

CITATION:

楊, 晔. 連続する多置換炭素を持つβ-ラクタムの不斉記憶型合成. 京都大学, 2015, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18917>

RIGHT:

許諾条件により本文は2016/03/22に公開

京都大学	博士（薬科学）	氏名	楊 畔（ヤン パン）																																																																																										
論文題目	連続する多置換炭素を持つβ-ラクタムの不斉記憶型合成																																																																																												
<p>【序論】β-ラクタムは抗菌剤の基本骨格及びβ-アミノ酸の保護体としても用いられ、医薬品化学の観点から重要な化合物である。特に四置換炭素をもつβ-ラクタム類はペプチドミミックの合成に用いられ、その特異な性質に興味が持たれている。これまでにβ-ラクタムの不斉合成法は数多く報告されているが、β-アミノ酸等価体であるβ-ラクタムをα-アミノ酸から光学活性体として外部不斉源を用いずに直接的に得る方法は稀である。一方で、当研究室では従来アキラルと考えられてきたエノラートが単位時間内に不斉を持つ現象を見出し、不斉記憶と呼んでいる。不斉記憶型反応では、出発物質の不斉情報がエノラート中間体に動的な不斉として転写され、不斉誘導が起こる。その中で C-N 軸性不斉エノラートを経た不斉記憶型共役付加反応を開発し、連続する四置換-三置換不斉中心を有する 5~7 員環の含窒素複素環の合成を報告している (eq. 1)。しかしながら、エノラートの共役付加は可逆性を持つため、環歪の大きい四員環構築には不向きであった。著者はその課題に着目し、連続する多置換炭素を持つβ-ラクタムを合成に成功した (eq. 2)。</p> <p>Eq. 1</p> <p>Eq. 2</p> <p>Eq. 3</p> <p>【合成戦略】可逆性を持つエノラートの分子内共役付加反応で、環歪の大きいβ-ラクタムを合成するため次の要件を想定した。① 弱塩基を用いることで極低濃度のエノラート <b>B</b> を発生させ、分子間反応を抑制し、分子内共役付加のみが起こるようにする。② エノラート <b>B</b> の 4-<i>exo-trig</i> 型環化で得られるβ-ラクタムエノラート <b>C</b> は高度に歪んでおり、容易に開環してエノラート <b>B</b> に戻ると考えられるため、<b>C</b> の迅速なプロトン化により目的物 <b>2</b> への変換を促進する。</p> <p>【結果】 L-フェニルアラニンを出発物とした前駆体 <b>1</b> を用いて、環化反応の条件を検討した。強塩基 KHMDS, LTMP や KOH を用いる場合は、複雑な混合物を与えるのみであった (entries 1-3)。これはエノラート <b>B</b> が高濃度に生成し、分子間反応を起こすためと考えられる。そこで、弱塩基 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いて反応を行ったところ、環化体が 89% 収率で得られた (entry 4)。これはエノラート <b>B</b> が極低濃度で生成したためと考えられる。しかし、反応完結に 72 時間と長時間を要した。これは <b>C</b> のプロトン源として作用する</p>																																																																																													
<table><tr><th colspan="9">Table 1</th></tr><tr><th>Entry</th><th>Base<sup>a)</sup></th><th>Solvent</th><th>Temp. (°C)</th><th>Time (h)</th><th>Yield (%)</th><th>2a : 2b</th><th>Ee of 2a (%)</th><th>Ee of 2b (%)</th></tr><tr><td>1</td><td>KHMDS</td><td>THF</td><td>-78</td><td>2</td><td>-<sup>b)</sup></td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>2</td><td>LTMP</td><td>THF</td><td>-78</td><td>2</td><td>-<sup>b)</sup></td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>3</td><td>KOH</td><td>DMSO</td><td>20</td><td>2</td><td>-<sup>b)</sup></td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>4</td><td>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></td><td>MeCN</td><td>20</td><td>72</td><td>89</td><td>63 : 37</td><td>93</td><td>91</td></tr><tr><td>5<sup>c)</sup></td><td>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></td><td>MeCN</td><td>20</td><td>0.5</td><td>99</td><td>41 : 59</td><td>87</td><td>90</td></tr><tr><td>6</td><td>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></td><td>EtOH</td><td>20</td><td>0.1</td><td>89</td><td>52 : 48</td><td>93</td><td>95</td></tr><tr><td>7</td><td>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></td><td>EtOH</td><td>20</td><td>10</td><td>80</td><td>91 : 9</td><td>91</td><td>85</td></tr><tr><td>8<sup>c)</sup></td><td>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></td><td>EtOH</td><td>20</td><td>2</td><td>96</td><td>38 : 62</td><td>95</td><td>95</td></tr></table> <p><sup>a)</sup> 1.2 and 1.5 equivalent of base were used for entries 1~3 and 4~8, respectively. <sup>b)</sup> Complex mixture. <sup>c)</sup> 1.0 equivalent of phenol was added. <sup>d)</sup> 0.1 equivalent of Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was used.</p>				Table 1									Entry	Base <sup>a)</sup>	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	2a : 2b	Ee of 2a (%)	Ee of 2b (%)	1	KHMDS	THF	-78	2	- <sup>b)</sup>	-	-	-	2	LTMP	THF	-78	2	- <sup>b)</sup>	-	-	-	3	KOH	DMSO	20	2	- <sup>b)</sup>	-	-	-	4	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	20	72	89	63 : 37	93	91	5 <sup>c)</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	20	0.5	99	41 : 59	87	90	6	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EtOH	20	0.1	89	52 : 48	93	95	7	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EtOH	20	10	80	91 : 9	91	85	8 <sup>c)</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EtOH	20	2	96	38 : 62	95	95
Table 1																																																																																													
Entry	Base <sup>a)</sup>	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	2a : 2b	Ee of 2a (%)	Ee of 2b (%)																																																																																					
1	KHMDS	THF	-78	2	- <sup>b)</sup>	-	-	-																																																																																					
2	LTMP	THF	-78	2	- <sup>b)</sup>	-	-	-																																																																																					
3	KOH	DMSO	20	2	- <sup>b)</sup>	-	-	-																																																																																					
4	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	20	72	89	63 : 37	93	91																																																																																					
5 <sup>c)</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	20	0.5	99	41 : 59	87	90																																																																																					
6	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EtOH	20	0.1	89	52 : 48	93	95																																																																																					
7	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EtOH	20	10	80	91 : 9	91	85																																																																																					
8 <sup>c)</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EtOH	20	2	96	38 : 62	95	95																																																																																					

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  の共役酸である  $\text{HCO}_3^-$  が系中に低濃度でしか存在しないため、 $\beta$ -ラクタム **2** の生成が遅いためと考えた。そこで、 $\text{HCO}_3^-$  に類似の  $\text{pK}_a$  (~10) を持つプロトン源  $\text{PhOH}$  の添加による反応加速を検討した結果、反応が大幅に加速され、0.5 時間で完結した (entry 5)。溶媒をプロトン性溶媒である  $\text{EtOH}$  に変換すると反応が更に加速され、0.1 時間で完結した (entry 6)。また、反応時間の延長に従って、生成物の ee はほぼ低下せず、ジアステレオマー比の向上が見られた (entries 7 vs. 6)。これは、本反応の可逆性を示唆すると共に、中間体キラルエノラートがこの平衡過程でラセミ化しないことを示している。また、塩基が触媒量でも反応が高収率、高エナンチオ選択的に進行し、最良の結果を与えた (entry 8)。また、**2a** の誘導体の結晶 X-線構造解析により、四置換炭素の構築が立体反転で起こること及び、四置換-三置換炭素間結合長は 1.57 Å であり、環が歪んでいることが分った。

以上の知見を基に、更に高歪みの連続する四置換炭素を持つ  $\beta$ -ラクタム **4** の不斉合成を行った。L-フェニルアラニンから合成した前駆体 **3** を用いて環化条件を検討した (eq.4, table 2)。まず、連続する四置換-三置換  $\beta$ -ラクタム合成での最

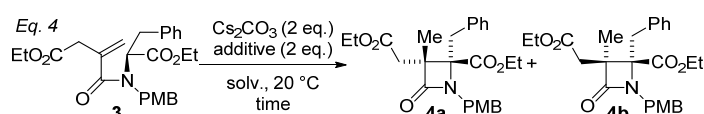


Table 2

Entry	Solvent	Additive	Time (h)	Yield (%)	4a : 4b	Ee of 4a (%)
1	MeCN	phenol	336	21	— <sup>a)</sup>	— <sup>a)</sup>
2	EtOH	—	72	26 <sup>b)</sup>	— <sup>a)</sup>	— <sup>a)</sup>
3	MeCN	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	2	91	2 : 1	32
		dibenzo-24-crown-8 ether				
4	EtOH/MeCN(1:1)	dibenzo-24-crown-8 ether	0.3	7 <sup>c)</sup>	>99:1	79

<sup>a)</sup> Not determined. <sup>b)</sup> Starting material was not recovered. <sup>c)</sup> Starting material was recovered.

適条件を適用したが、反応が長時間を要し、かつ完結しなかった (table 2, entries 1 and 2 vs. table 1, entries 5 and 6)。そこで、塩基を  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  に固定し反応の検討を行った。その結果、無水  $\text{MeCN}$  中、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  をプロトン源とし、クラウンエーテルを添加した場合では、反応が速やかに進行し、低い光学純度ながら高収率で目的とする連続する四置換炭素を持つ  $\beta$ -ラクタムを得た。一方、 $\text{EtOH/MeCN}$  中、短時間の反応では、低収率ながら目的とする  $\beta$ -ラクタムを 79% ee で得た (entry 4)。 **4a** 及び **4b** をキラルエステル体とするジアステレオマー分割を経て、それぞれの純粋なエナンチオマーを得、 **4a** 誘導体の X-線構造解析により、アミノ酸由来の四置換炭素の構築は立体反転で起こること及び、四置換炭素間結合長は 1.61 Å であり、C-C 単結合として限界に近い長さを有していることが分った。

(論文審査の結果の要旨)

$\beta$ -ラクタムは抗菌剤の基本骨格及び  $\beta$ -アミノ酸の保護体としても用いられ、医薬品化学の観点から重要な化合物である。特に四置換炭素をもつ  $\beta$ -ラクタム類はその特異な性質に興味を持たれている。これまでに  $\beta$ -ラクタムの不斉合成法は数多く報告されているが、本研究は、 $\beta$ -アミノ酸等価体である  $\beta$ -ラクタムを  $\alpha$ -アミノ酸から光学活性体として外部不斉源を用いずに直接的に得る点で特徴を有する。当研究室では従来アキラルと考えられてきたエノラートが単位時間内にはキラル分子種として存在する現象を見出し、不斉記憶と呼んでいる。この不斉記憶型反応では、出発物質の不斉情報がエノラート中間体に動的な不斉として転写され、不斉誘導が起こる。特に C-N 軸性不斉エノラートを経た不斉記憶型共役付加反応を利用し、連続する四置換-三置換不斉中心を有する 5~7 員環の含窒素複素環の合成を達成している。しかしながら、このキラルエノラートの共役付加は可逆性であるため、環歪の大きい四員環構築にはこれまで適用できなかった。著者はこの未解決課題に着目し、連続する多置換炭素を持つ高歪  $\beta$ -ラクタム合成に取り組んだ。

可逆性を持つエノラートの分子内共役付加反応で、環歪の大きい  $\beta$ -ラクタムを合成するため次の要件を想定した。(1) 弱塩基を用いることで極低濃度のキラルエノラート中間体を発生させ、Michael受容体を持つエノラート間の分子間反応を抑制し、分子内共役付加のみが起こるようにする。(2) キラルエノラートの 4-*exo-trig* 型環化で得られる  $\beta$ -ラクタムエノラートは高度に歪んでおり、容易に開環してもとのキラルエノラートエノラートに戻ると考えられるため、 $\beta$ -ラクタムエノラートが生成すれば、その迅速なプロトン化により目的物  $\beta$ -ラクタムへの変換を促進する。

L- フェニルアラニンを出発物とした  $\beta$ -ラクタム前駆体を用いて、環化反応の条件を検討した。強塩基 KHMDS, LTMP や KOH を用いる場合では、複雑な混合物を与えるのみであった。これは Michael受容体を持つエノラート中間体が高濃度に生成し、キラルエノラート間、或は  $\beta$ -ラクタムエノラートとキラルエノラートとの分子間反応が進行したためと考えられる。そこで、弱塩基  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  を用いて反応を行ったところ、環化体が 89% 収率で得られた。これはキラルエノラートの低濃度生成に起因すると考えられる。しかし、反応完結に 72 時間と長時間を要した。本反応系では、 $\beta$ -ラクタムエノラートをプロトン化できる唯一のプロトン源として、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  の共役酸である  $\text{HCO}_3^-$  が考えられるが、 $\text{HCO}_3^-$  は系中に低濃度でしか存在しないため、 $\beta$ -ラクタムの生成が遅いと考えた。そこで、 $\text{HCO}_3^-$  と類似の  $\text{pK}_a$  値 (~10) を持つプロトン源フェノールの添加による反応加速を検討した結果、反応が大幅に加速され、0.5 時間で完結した。溶媒をプロトン性溶媒である EtOH に変換すると反応が更に加速され、0.1 時間で完結した。本反応は、エノラート化学で通常禁忌であるプロトン源が、エノラートを中間体とする反応を加速する点で興味深い。また、反応時間を延長した場合、生成物の ee はほとんど低下せず、ジアステレオマー比の向上が見られた。これは本反応の可逆性を示すと共に、中間体キラルエノラートがこの平衡過程でラセミ化しないことを示している。また、塩基が触媒量でも反応が高収率、高エナンチオ選択的に進行し、最良の結果を与えた。また、本反応で生成した  $\beta$ -ラクタム誘導体の単結晶 X-

線構造解析により、四置換炭素の構築が立体反転で起こること及び、 $\beta$ -ラクタム環の四置換-三置換炭素間結合長は 1.57 Å であることが分った。

以上の知見を基に、更に高歪みである連続する四置換炭素を持つ $\beta$ -ラクタムの不斉合成を行った。L-フェニルアラニンから得た $\beta$ -ラクタム前駆体を用いて環化条件を検討した。まず、連続する四置換-三置換 $\beta$ -ラクタム合成での最適条件を適用したが、反応に長時間を要し、かつ完結しなかった。そこで塩基を  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  に固定して反応の検討を行った。その結果、無水 MeCN 中、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  をプロトン源とし、クラウンエーテルを添加した場合に、反応が速やかに進行し低い光学純度 (32% ee) ながら目的とする連続する四置換炭素を持つ $\beta$ -ラクタムを91%収率で得た。一方、EtOH/ $\text{CH}_3\text{CN}$  中、短時間の反応では、低収率ながら目的とする $\beta$ -ラクタムを 79% ee で得た。以上のように、連続する四置換炭素を持つ $\beta$ -ラクタムの高効率合成に成功したが、高い光学純度の化合物が得られなかったため、中程度の光学純度で得られた $\beta$ -ラクタムのジアステレオマー分割を経て、立体化学的に純粋な4種の異性体を得、これら新規 $\beta$ -ラクタムの物性を明らかにした。また、誘導体の単結晶X-線構造解析により、アミノ酸由来の四置換炭素の構築が立体反転で起こること、及び、 $\beta$ -ラクタム環の四置換炭素間の結合長は 1.61 Å であることがわかった。即ち、このような長いC-C単結合を高度に歪んだ $\beta$ -ラクタム環に組み込めることがわかった。

以上のように際立った構造的特徴を持つ多置換 $\beta$ -ラクタム類の合成を独自の不斉合成法により達成しており、本論文は有機合成化学に関する重要な知見を提供するものである。

よって本論文は博士（薬科学）の学位論文として価値あるものと認める。  
さらに、平成27年2月23日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降